



Diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente

¿Cuál es la Importancia Clínica y Epidemiológica de Diagnosticar la Infección Tuberculosa?

Prueba Tuberculínica o PPD

- PPD (Derivado Proteico Purificado): >200 antígenos diferentes del MTB
- Mide la respuesta inmunológica a las proteínas de MTB
- Respuesta cutánea compleja, poco confiable, explora la activación de varias poblaciones de linfocitos T, incluso con funciones opuestas
- Una prueba **POSITIVA** no indica enfermedad sino que la persona estudiada ha sido infectada por: *M. tuberculosis*, *Micobacterias no tuberculosas* o por el *M. Bovis* incluido el Bacilo de Calmette y Guerin (BCG)

Indicaciones

- **Epidemiológica:** medir el índice de infección en una comunidad (Actualmente uso desaconsejado)
- **Diagnóstico de Enfermedad:** herramienta auxiliar (mantiene su utilidad en niños con sospecha de TB)
- **Diagnóstico de Infección:** sujetos de diferentes grupos con alto riesgo de enfermar de TB

Limitaciones

- Sensibilidad disminuida en personas con compromiso de la inmunidad celular
- Se desvanece con el tiempo o temporariamente
- Baja especificidad en personas vacunadas con BCG
- Técnica compleja para administrar y leer: gran variabilidad intra- e inter-observador
- Interpretación compleja
- Efecto “booster”

Efecto “Booster”

- Con el transcurso del tiempo, la sensibilidad tuberculínica puede desvanecerse al punto que la PT puede negativizarse.
- Cuando existe una sensibilización previa a la tuberculínica y la PT resultare negativa, la repetición de la prueba 7-10 días después de la primera puede inducir una respuesta positiva
→ **“Efecto Booster”**
- En algunos casos, la estimulación de la sensibilidad tuberculínica debilitada sólo se restituye luego de repetidas pruebas

Efecto “Booster”

- Cuando la sensibilización tuberculínica es provocada por una infección natural, el efecto “booster”, si bien puede observarse a cualquier edad, es más frecuente en edades avanzadas.
- La sensibilidad tuberculínica inducida por la vacuna BCG se debilita antes que la provocada por una infección natural

Factores que Generan Disminución de la Respuesta al PPD

- TB muy agudas y/o graves
- Infección VIH
- Otras infecciones virales y bacterianas
- Vacunas con virus vivos
- Esteroides y drogas inmunosupresoras

- Enfermedades linfoproliferativas
- Sarcoidosis
- Desnutrición proteica
- Edades extremas
- Estrés físico y/o psíquico

Interpretación

- El PPD se informa en milímetros de induración de la piel en el punto de inyección
- El valor predictivo positivo (VPP) se vincula estrechamente con la probabilidad de diagnosticar infección tuberculosa en el grupo estudiado
- En grupos de alto riesgo (contactos convivientes, infección VIH, TB residual no tratada, niños sospechosos de tener TB) un valor de 3 a 5 mm de induración pueden tener un VPP > 99%
- En personas normales este valor de induración tendrá un VPP 50%
- Para conseguir un VPP del >90% se debería subir el límite a ≥ 15 mm
- En estos casos no está indicada la PT ya que su resultado **NO** condiciona ninguna estrategia: **tratamiento preventivo o tratamiento de la enfermedad**

Crterios aplicados para considerar positiva una prueba tuberculínica (PT)

Tamaño de la Reacción	Personas en quienes la prueba tuberculínica se considera positiva
≥ 5 mm	Personas infectados con el VIH Personas con alteraciones radiológicas del tórax compatibles con TB no tratada previamente ¹ Pacientes inmunosuprimidos que reciben el equivalente de ≥ 15 de prednisona por día por ≥ 1 mes
≥ 10 mm	Personas con afecciones médicas que aumentan el riesgo de TB ² Poblaciones en situación socio-económica-cultural deficitaria (Por ejemplo: situación de calle) Residentes y personal de establecimientos que albergan comunidades cerradas o semi-cerradas (asilo de ancianos, cárceles, albergues nocturnos) Trabajadores del área de la salud Personas que han convertido su reacción tuberculínica (aumento en ≥ 10 mm en el curso de 2 años: viraje tuberculínico) Niños < 4 años Inmigrantes recientes (< 5 años) provenientes de países con altas tasas de TB Personas adictas al uso ilícito de drogas intravenosas
≥ 15 mm	Todas las personas no incluidas en los grupos anteriores

¹ Lesión fibrótica que ocupa más de 2 cm² en el lóbulo superior. No comprende engrosamiento pleural o granuloma calcificado aislado

² Diabetes mellitus, silicosis, insuficiencia renal terminal, carcinoma de cabeza, cuello o pulmón, linfoma, leucemia, gastrectomía, by-pass yeyuno-ileal, pérdida de más de 10% del peso corporal ideal

CONCLUSIÓN

- La prueba tuberculínica está indicada cuando su resultado determina o contribuye a una toma de decisión:
 - Tratamiento de la infección latente (quimioprofilaxis)
 - Tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa

Indicaciones de Rutina de la PT

- Niño con sospecha de TB
- Contactos infantiles de enfermos bacilíferos
- Personas con infección VIH
- Pacientes inmuno-deprimidos
 - Personas a transplantar
 - Personas que recibirán tratamiento biológicos con fármacos anti α TNF

IGRA – Interferon Gamma Release Assays

- Mediante técnica de ELISA cuantifican “*in vitro*” la respuesta inmune celular → liberación de interferón γ en respuesta a antígenos tuberculosos específicos.
 - El interferón γ es una molécula fundamental para el control de la infección tuberculosa
1. Quanti-FERON-TB-Gold In Tube (*Cellestis*[®], Victoria, Australia)
 2. ELISPOT (*Oxford Immunotec*[®], Oxford, UK)

Quanti-FERON-TB-Gold In Tube (Cellestis[®], Victoria, Australia)

- Se mide en suero sanguíneo
- Emplea Ag específicos de MTB:
 - ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target)
 - CFP 10 (Culture Filtrate Protein)
 - TB 7,7
- Permite diagnosticar infección por MTB con alta especificidad
- No reacciona ante vacunados con BCG y sensibilizados por la mayoría de las MNT

ELISPOT (Oxford Immunotec[®], Oxford, UK)

- Cuantifica el número de células mononucleares activadas por los Ags específicos que liberan interferón γ
- Estas células son marcadas y aparecen como puntos negros (“spots”) y se cuentan automáticamente
- Quantiferon mide la cantidad de interferón γ liberado
- ELISPOT el número de células formadoras de manchas
- Ninguna es capaz de diferenciar infección de enfermedad
- Hasta hoy, las nuevas técnicas no son tan útiles como se pensó

Ventajas de los IGRAs

- Teóricamente, ofrecen importantes ventajas sobre la PPD:
- No presentan interferencias con la vacuna BCG,
- Se evita la subjetividad de la interpretación,
- Evitan la visita de lectura posterior a la prueba
- Incorporan un control positivo
 - proporciona valiosa información a la hora de interpretar una prueba aparentemente negativa, como verdadera negativa o indeterminada

Valoración de la precisión, sensibilidad y especificidad de los tests IGRA

- Difícil de valorar la precisión de un test cuando no hay un “Gold Standard” para confirmar el diagnóstico de TB latente
- Los tests IGRA tienen una gran especificidad (98-100%), no afectada por los antecedentes de vacunación.
- Son más específicos que la PT en personas vacunadas tras el primer año de vida, pero no en aquellos vacunados al nacimiento
- En sujetos inmuno-competentes, el valor predictivo negativo de los IGRA, para progresión a TB a los 2 años, es muy alto (98-100%).
- El valor predictivo positivo de los IGRA, para progresión a TB en 19-24 meses es del 8-15% (frente al 2-3% de la PT).

Valoración de la precisión, sensibilidad y especificidad de los tests IGRA

- La sensibilidad de la PPD y de los IGRA es similar cuando se estudian sujetos con distintos gradientes de exposición a personas infectadas por *M. Tuberculosis*
- Los IGRA parecen tener un comportamiento dinámico, con conversiones y reversiones en el tiempo
- Se necesitan más estudios en niños y en personas inmunocomprometidas
- Su especificidad es mayor en sujetos vacunados con BCG
- La estrategia óptima para su empleo no ha sido establecida